

# 非淤胆型婴儿巨细胞病毒性肝炎治疗68例

辜芳, 罗晓明

辜芳, 温州医学院 浙江省温州市 325035

罗晓明, 浙江省人民医院儿科 浙江省杭州市 310014

作者贡献分布: 辜芳与罗晓明对此文所作贡献均等; 此课题由辜芳与罗晓明设计; 研究过程由辜芳与罗晓明操作完成; 数据分析由辜芳完成; 论文写作由辜芳与罗晓明完成。

通讯作者: 罗晓明, 教授, 310014, 浙江省杭州市, 浙江省人民医院儿科。xml\_lm@yahoo.com.cn

电话: 0571-85893626

收稿日期: 2012-05-18 修回日期: 2012-07-08

接受日期: 2012-07-20 在线出版日期: 2012-08-08

## Treatment of non-cholestatic cytomegalovirus hepatitis in infants: An analysis of 68 cases

Fang Gu, Xiao-Ming Luo

Fang Gu, Wenzhou Medical College, Wenzhou 325035, Zhejiang Province, China

Fang Gu, Xiao-Ming Luo, Department of Pediatrics, Zhejiang Province Hospital, Hangzhou 310014, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xiao-Ming Luo, Professor, Department of Pediatrics, Zhejiang Province Hospital, Hangzhou 310014, Zhejiang Province, China. xml\_lm@yahoo.com.cn

Received: 2012-05-18 Revised: 2012-07-08

Accepted: 2012-07-20 Published online: 2012-08-08

## Abstract

**AIM:** To investigate treatment options for infants with non-cholestatic cytomegalovirus (CMV) hepatitis.

**METHODS:** Sixty-eight infants with non-cholestatic CMV hepatitis who were treated at our hospital between December 2008 and July 2010 were divided into two groups: treatment group ( $n = 34$ ) and control group ( $n = 34$ ). All infants were given compound glycyrrhizin at a dose of 2 mg/(kg·d) for 3 weeks. The therapy group was additionally treated with ganciclovir at a dose of 10 mg/(kg·d) for 2 weeks and 5 mg/(kg·d) for one more week.

**RESULTS:** The response rate was 94.1% in the treatment group and 91.1% in the control group. Serum levels of aminotransferases (ALT, AST), total bilirubin (TBIL), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), and alkaline phosphatase (ALP) had a significant decrease after treatment

in the two groups (all  $P < 0.05$ ), while direct bilirubin (DBIL) and total bile acid (TBA) showed no significant changes (both  $P > 0.05$ ). All these parameters had no significant differences between the two groups either before or after therapy (all  $P > 0.05$ ). During one-year follow-up period, 5 infants were lost to follow-up, and hepatic function parameters were normal in the remaining infants. The positive rate of urine CMV-DNA was 54.5% in the treatment group and 50% in the control group ( $P > 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Routine antiviral therapy with ganciclovir is not recommended in infants with non-cholestatic CMV hepatitis.

**Key Words:** Ganciclovir; Compound glycyrrhizin; Infants; Non-cholestatic; Cytomegalovirus hepatitis

Gu F, Luo XM. Treatment of non-cholestatic cytomegalovirus hepatitis in infants: An analysis of 68 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(22): 2097-2100

## 摘要

**目的:** 探讨非淤胆型婴儿巨细胞病毒性肝炎的治疗方法。

**方法:** 选择2008-01/2010-07本院儿科住院的68例非淤胆型婴儿巨细胞病毒性肝炎患儿, 随机分为治疗组34例和对照组34例, 均予复方甘草酸苷2 mL/(kg·次), 1次/d, 共3 wk。治疗组加用更昔洛韦5 mg/(kg·次), 2次/d, 2 wk; 1次/d, 1 wk。

**结果:** 治疗组和对照组总有效率分别为94.1%和91.1%, 治疗3 wk复查肝功能指标结果提示丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、谷氨酰转肽酶(gamma glutamyl transpeptidase, GGT)和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)指标较治疗前均明显下降, 差异有显著意义( $P < 0.05$ ); 直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、总胆汁酸(total bile acid, TBA)指标较治疗前均无明显变化, 差异无显著意义( $P > 0.05$ )。治疗前或治疗后2组间比较上述指标差异无显著意义( $P > 0.05$ )。随访1年, 失访5人, 余患儿肝功能均正常; 尿CMV-DNA,

## ■背景资料

更昔洛韦是治疗淤胆型婴儿巨细胞病毒性肝炎的有效药物, 而非淤胆型婴儿巨细胞病毒性肝炎是否需要更昔洛韦治疗尚存在争议。

## ■同行评议者

施诚仁, 教授, 上海交通大学医学院附属新华医院小儿外科

## ■应用要点

本研究旨在探讨非淤胆型婴儿巨细胞病毒性肝炎的治疗方法,为临床医师选择合理的治疗方案提供理论基础。

治疗组18人(54.5%)阳性,对照组15人(50.0%)阳性,差异无显著意义( $P>0.05$ )。

**结论:** 非淤胆型婴儿巨细胞病毒性肝炎不建议常规予更昔洛韦抗病毒治疗。

**关键词:** 更昔洛韦; 复方甘草酸苷; 婴儿; 非淤胆型; 巨细胞病毒性肝炎

辜芳, 罗晓明 非淤胆型婴儿巨细胞病毒性肝炎的治疗方法分析. 世界华人消化杂志 2012; 20(22): 2097-2100  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2097.asp>

## 0 引言

巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)在自然界中广泛存在, 胎儿及免疫力低下的婴儿易受其损害。肝脏是CMV感染的重要靶器官, CMV侵犯肝脏后可引起黄疸、肝脏肿大和肝功能损害(婴儿CMV肝炎)<sup>[1]</sup>。淤胆型婴儿CMV肝炎可能引起胆汁性肝硬化, 甚至胆道闭锁, 预后不良。Ozkan等<sup>[2]</sup>用更昔洛韦治疗淤胆型CMV肝炎有较好的疗效。非淤胆型婴儿CMV肝炎常预后良好, 对这类病人是否需要抗病毒治疗目前存在争议。本研究比较护肝治疗加更昔洛韦抗病毒治疗和单纯护肝治疗非淤胆型婴儿CMV肝炎, 观察治疗效果, 总结如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选择2008-01/2010-07浙江省人民医院儿科收治的68例非淤胆型婴儿CMV肝炎患儿。CMV感染诊断符合中华医学会儿科分会消化组巨细胞病毒感染诊断方案<sup>[3]</sup>。非淤胆型肝炎诊断符合: 肝功能损害伴或不伴肝脏肿大, 同时排除甲、乙、丙、丁和戊型肝炎病毒、TORCH中其他病毒引起的肝炎, 药物性肝炎和缺氧、中毒引起的肝损害。无皮肤瘙痒及大便颜色变浅或呈白陶土色。直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)<20%的总胆红素(total bilirubin, TBIL), 谷氨酰转肽酶(gamma glutamyl transpeptidase, GGT)不超过正常上限的2倍, 总胆汁酸(total bile acid, TBA)在正常范围。其中男41例, 女27例, 年龄0-1岁, <3 mo 47例, <6 mo 18例, <1岁3例。将所有患儿随机分为治疗组和对照组, 2组患儿的年龄、性别、胎龄和出生体重无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗:** 治疗组采用更昔洛韦(丽科伟, 湖北科益药业股份有限公司生产)抗病毒治疗。(1)诱

导期: 更昔洛韦5 mg/(kg·次), 2次/d, 持续2 wk; (2)维持期: 更昔洛韦5 mg/(kg·次), 1次/d, 持续1 wk。诱导期和维持期均予复方甘草酸苷注射液(美能, 日本米罗株式会社生产)2 mL/(kg·次), 1次/d, 持续3 wk。对照组患者予复方甘草酸苷注射液(美能)2 mL/(kg·次), 1次/d, 持续3 wk。

**1.2.2 观察项目:** 血丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、TBIL、DBIL、GGT、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、TBA以及尿CMV-DNA。

**1.2.3 测定:** (1)肝功能。空腹静脉血2 mL静置后留取血清备用。ALT、AST、GGT和ALP均采用速率法, TBIL、DBIL采用终点重氮法, TBA采用循环酶法。采用奥林巴斯公司提供的试剂。采用美国Beckman公司Synchron<sup>△</sup>CX7全自动生化分析仪; (2)尿CMV-DNA。连续3次留清洁中段尿5 mL送检。采用尿CMV荧光定量聚合酶链反应(FQ-PCR)法, 采用广州达安公司生产的人巨细胞病毒(HCMV)核酸扩增荧光定量检测试剂盒, 按说明书进行操作。

**1.2.4 疗效判断标准:** (1)治愈: ALT和AST降至正常; (2)好转: 以上值均明显下降但仍高于正常; (3)无效: 治疗前后肝功能指标无明显变化, 或治疗过程中出现肝功能指标升高。

**1.2.5 随访:** 随访1年, 复查肝功能和CMV-DNA(尿液)。

**统计学处理** 采用国际通用的SPSS10.0进行分析, 计量资料以mean±SD表示, 采用 $t$ 检验, 计数资料采用 $\chi^2$ 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 治疗结果** 治疗组: 治愈29例, 好转3例, 无效2例, 总有效率94.1%; 对照组: 治愈30例, 好转1例, 无效3例, 总有效率91.1%, 经统计学处理, 两组治疗效果无显著差异( $P>0.05$ )。

**2.2 肝功能指标** 比较治疗前后两组患儿ALT、AST、TBIL、GGT和ALP, 差异有显著意义( $P<0.05$ ), 比较治疗前后DBIL和TBA, 差异无显著意义( $P>0.05$ )。治疗前两组患儿ALT、AST、TBIL、DBIL、GGT、ALP和TBA比较, 差异无显著意义( $P>0.05$ ), 治疗后两组患儿ALT、AST、TBIL、DBIL、GGT、ALP、TBA比较, 差异无显著意义( $P>0.05$ , 表1)。

**2.3 不良反应** 治疗组和对照组患儿在治疗过程

表 1 两组患儿肝功能指标比较 (mean ± SD)

检测指标	治疗组						对照组					
	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<sup>a</sup> <i>P</i>	<i>t</i>	<sup>b</sup> <i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<sup>c</sup> <i>P</i>	<i>t</i>	<sup>d</sup> <i>P</i>
ALT(U/L)	73.23 ± 25.63	44.21 ± 5.32	3.475	<0.01	2.131	>0.05	70.37 ± 31.21	41.38 ± 4.76	3.431	<0.01	1.76	>0.05
AST(U/L)	132.56 ± 45.83	55.11 ± 17.32	3.941	<0.01	1.682	>0.05	151.00 ± 56.78	53.87 ± 18.27	4.842	<0.01	1.324	>0.05
TBIL(μmol/L)	161.32 ± 17.71	37.56 ± 8.28	2.069	<0.05	0.678	>0.05	162.79 ± 15.79	35.89 ± 9.91	4.842	<0.01	0.856	>0.05
DBIL(μmol/L)	24.31 ± 0.72	16.75 ± 0.31	1.797	>0.05	1.273	>0.05	22.23 ± 0.79	15.67 ± 0.43	1.453	>0.05	1.541	>0.05
GGT(U/L)	58.65 ± 45.83	45.29 ± 36.39	2.152	<0.05	1.782	>0.05	60.11 ± 39.87	44.09 ± 33.59	1.874	<0.05	1.664	>0.05
ALP(U/L)	240.47 ± 61.92	224.88 ± 48.14	3.176	<0.05	1.992	>0.05	220.97 ± 51.54	217.98 ± 51.14	3.003	<0.05	1.493	>0.05
TBA(μmol/L)	12.78 ± 7.14	14.04 ± 10.67	0.590	>0.05	1.291	>0.05	11.89 ± 5.43	9.81 ± 8.64	0.553	>0.05	0.951	>0.05

<sup>a</sup>: 治疗组治疗前后比较; <sup>b</sup>: 治疗前两组比较; <sup>c</sup>: 对照组治疗前后比较; <sup>d</sup>: 治疗后两组比较。

中分别有8例患儿和1例患儿出现中性粒细胞减少, 差异有显著意义( $\chi^2 = 4.996, P < 0.05$ ); 分别有7例患儿和1例患儿出现血小板减少, 差异有显著意义( $\chi^2 = 3.861, P < 0.05$ )。

2.4 随访1年 随访1年时复查, 治疗组失访1人, 对照组失访4人, 其余随访患儿ALT和AST均在正常范围, 尿CMV-DNA, 治疗组18人(54.5%)阳性, 对照组15人(50.0%)阳性, 差异无显著意义( $\chi^2 = 0.012, P > 0.05$ )。

### 3 讨论

CMV在人群中感染率很高, 特别是婴儿, 感染率高达42%。CMV感染常引起各系统的损害, 以CMV肝炎和CMV肺炎最常见<sup>[4,5]</sup>。CMV肝炎是一种最常见的严重危害婴儿健康的肝脏疾病。婴儿CMV肝炎发病机制有2种, 其一为CMV大量复制造成直接损伤; 其二为CMV引起的异常免疫反应引起肝细胞损害, 包括了细胞免疫和体液免疫。清除CMV和抑制自身免疫损伤是治疗CMV肝炎的关键。婴儿CMV肝炎的临床表现同其他病毒性肝炎一样, 主要表现为乏力、食欲减退、恶心、呕吐、肝肿大及肝功能损害, 部分病人可有黄疸和发热。其中淤胆型婴儿CMV肝炎是其重型, 主要表现为黄疸进行性加重, 胆管直接闭塞, 胆汁淤积性肝硬化, 严重者甚至危及生命<sup>[6]</sup>。目前多数研究结果支持淤胆型婴儿CMV肝炎早期使用更昔洛韦抗病毒治疗可取得较好的疗效<sup>[7-9]</sup>。非淤胆型婴儿CMV肝炎临床

症状轻, 一般不会引起肝脏的严重后果, 是否需要抗病毒治疗, 目前存在争论。部分学者认为, 对于有明确的CMV感染的证据, 就可以抗病毒治疗<sup>[10]</sup>。也有学者认为不需要抗病毒治疗, 常规护肝治疗即可取得好的疗效<sup>[11]</sup>。而常规的抗病毒治疗过程及药物不良反应会增加社会的经济负担和患儿的痛苦。为了观察更昔洛韦在非淤胆型婴儿CMV肝炎治疗中的作用, 本研究把诊断为非淤胆型婴儿CMV肝炎的患儿分为2组, 均予复方甘草酸苷护肝治疗, 治疗组加用更昔洛韦, 观察治疗效果, 以探讨更昔洛韦治疗非淤胆型婴儿CMV肝炎的利弊。结果表明两种治疗方案的治疗总有效率分别为94.1%和91.1%, 差异无显著意义。治疗3 wk后两组患儿ALT、AST、TBIL、GGT和ALP较治疗前均显著下降, 差异有显著意义。以上各指标治疗后2组间比较差异无显著意义。说明从近期疗效来看, 是否加用更昔洛韦治疗非淤胆型婴儿CMV肝炎, 疗效并无差别。那么更昔洛韦治疗非淤胆型婴儿CMV肝炎的远期疗效呢? 更昔洛韦是一种广谱的抗DNA病毒药物, 主要是通过竞争性抑制病毒DNA聚合酶, 及渗入病毒DNA终止病毒DNA链的延长, 从而抑制病毒DNA在体内的复制。由于他在感染细胞内的浓度是非感染细胞的100倍, 且不易产生耐药性, 而成为治疗CMV肝炎的关键药<sup>[12,13]</sup>。但他终究只是一种病毒抑制剂, 只能抑制产毒性感染, 在治疗过程中, 使CMV的分泌量减少, 停药后仍会复原到原水平。疱疹病毒

### ■名词解释

婴儿巨细胞病毒性肝炎: 是指在婴儿期(包括新生儿期)发生, 由人巨细胞病毒引起的肝脏疾病, 是目前我国儿科和婴儿期最常见的一种肝脏疾病。



## ■同行评价

本文报道非淤胆型婴儿巨细胞病毒肝炎治疗方法共68例, 适合普通基层学习, 也对综合医院专科医师有一定帮助。

独有的能逃避免疫机制以免被凋亡和杀灭的特性, 作为其中之一的CMV具有同样的特点, 因此很难被彻底清除。目前研究认为更昔洛韦治疗CMV肝炎的远期疗效尚不确定。Vancikova等<sup>[11]</sup>研究发现更昔洛韦对于CMV急性期感染效果显著, 但是长期的有效性差, 对CMV引起的胆汁排泄异常, 肝纤维化无明显的治疗作用。本研究病例1年随访中, 尚未观察到肝功能异常, 同时尿CMV-DNA阳性率分别恢复到54.5%和50%, 无明显差异。表明更昔洛韦治疗非淤胆型CMV肝炎并无确切的远期疗效, 有必要进行更长时间的随访研究。

本研究还发现更昔洛韦抗病毒治疗过程中常有不良反应: 骨髓抑制。更昔洛韦抑制病毒复制, 与此同时体内增生活跃的骨髓也可能被抑制, 临床上主要表现为粒细胞和血小板减少<sup>[14,15]</sup>。在治疗过程中观察到治疗组有8例患儿出现粒细胞减少, 1例患儿出现血小板减少, 而对照组只有1名患儿同时出现粒细胞与血小板的下降, 差异有显著意义。

总之, 更昔洛韦治疗非淤胆型婴儿CMV肝炎, 与单纯护肝治疗相比并无明显优点, 且有一定的副作用, 不建议纳入常规的治疗方案, 有必要增加病例量及进行更长时间的随访进一步研究。

## 4 参考文献

- 1 董永绥. 婴儿巨细胞病毒性肝炎(上). 临床儿科杂志 2006; 24: 74-77
- 2 Ozkan TB, Mistik R, Dikici B, Nazlioglu HO. Anti-

- viral therapy in neonatal cholestatic cytomegalovirus hepatitis. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 9
- 3 中华医学会儿科学分会感染消化学组. 巨细胞病毒感染诊断方案. 中华儿科杂志 1999; 37: 441
- 4 王静, 陶枫. 婴幼儿巨细胞病毒肺炎42例临床分析. 天津医药 2012; 40: 294-295
- 5 王宝香, 朱润庆. 婴儿肝炎综合症、胆道闭锁、胆总管囊肿与巨细胞病毒感染的关系. 世界华人消化杂志 2006; 14: 1745-1747
- 6 Goedhals D, Kriel J, Hertzog ML, Janse van Rensburg MN. Human cytomegalovirus infection in infants with prolonged neonatal jaundice. *J Clin Virol* 2008; 43: 216-218
- 7 刘汉嘉, 覃肇源, 李剑波, 黎银焕. 更昔洛韦治疗婴儿淤胆型巨细胞病毒性肝炎的疗效研究. 实用医学杂志 2010; 26: 660-662
- 8 Tezer H, Seçmeer G, Kara A, Ceyhan M, Cengiz AB, Devrim I, Us D, Yüce A, Gürakan F, Yildirim I, Ozen H, Saltik-Temizel IN. Cytomegalovirus hepatitis and ganciclovir treatment in immunocompetent children. *Turk J Pediatr* 2008; 50: 228-234
- 9 刘葵. 更昔洛韦治疗新生儿淤胆型巨细胞病毒性肝炎的疗效观察. 中国新生儿科杂志 2009; 24: 307-308
- 10 熊亮. 更昔洛韦治疗婴儿巨细胞病毒肝炎的临床疗效评价及对细胞因子的影响. 细胞与分子免疫学杂志 2010; 26: 1130-1132
- 11 Vanckov Z, Kucerov T, Pelikn L, Zikmundov L, Priglov M. Perinatal cytomegalovirus hepatitis: To treat or not to treat with ganciclovir. *Paediatr Child Health* 2004; 40: 444-448
- 12 Okulu E, Akin IM, Atasay B, Ciftçi E, Arsan S, Türmen T. Severe postnatal cytomegalovirus infection with multisystem involvement in an extremely low birth weight infant. *J Perinatol* 2012; 32: 72-74
- 13 吴俊峰, 方维民. 更昔洛韦治疗婴儿巨细胞病毒肝炎疗效观察. 医学理论与实践 2011; 21: 85-86
- 14 刘文君, 刘斌, 郭渠莲, 张迎春, 袁亚杰, 付晓冬, 邓正华, 林江. 更昔洛韦和黄芪对巨细胞病毒感染所致造血祖细胞增殖抑制的影响. 中华儿科杂志 2004; 42: 490-494
- 15 贺晓日, 陈平洋, 王涛, 谢宗德, 胡劲涛, 薄涛, 盖建芳. 不同剂量更昔洛韦治疗新生儿先天性巨细胞病毒感染的临床观察. 中国当代儿科杂志 2009; 11: 641-644

编辑 曹丽鸥 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

## WJG 总被引频次排名位于第 174 名

本刊讯, *World Journal of Gastroenterology* (WJG)被Science Citation Index Expanded (SCIE)和MEDLINE等国际重要检索系统收录, 在国际上享有较高声誉和影响力。WJG在PubMed Central (PMC)统计, 单月独立IP地址访问58 257次, 全文网络版(HTML Full Text)下载94 888次, 全文PDF下载59 694次。另外根据基本科学指标库(essential science indicators)统计, 2000-01-01/2010-12-31, SCIE检索的临床医学(clinical medicine)期刊有1 105种, 总被引频次排名, WJG位于第174名。(2011-05-14 马连生 董事长/总编辑)